

# El uso combinado de terlipresina más albúmina es más efectivo que la albúmina por sí sola en mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1

Claudio Lagos C.<sup>1</sup>, Ian Molina P.<sup>1</sup>, Camila Muñoz L.<sup>1</sup>, Loreto Figueroa B.<sup>1</sup>, Roberto Soto F.<sup>1</sup> y Carlos Valenzuela V.<sup>2,3</sup>

Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.  
 Recibido: 9 de abril de 2017  
 Aceptado: 4 de julio de 2017

## Pregunta clínica

En pacientes con cirrosis que desarrollan síndrome hepatorenal tipo 1, ¿Es más efectivo utilizar albúmina y terlipresina o albúmina sola, para mejorar la función renal?

Para responder esta pregunta se analiza el artículo: Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC, REVERSE Study Investigators. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-89<sup>1</sup>.

## Introducción

La enfermedad hepática crónica (EHC), más comúnmente conocida como "cirrosis hepática\*", es una patología de gran relevancia clínica con elevados costos en salud, especialmente por sus complicaciones. Se estima en Estados Unidos que esta enfermedad dio cuenta de 49.500 muertes el año 2010, elevándose a la octava causa de muerte en dicho país<sup>2</sup>. En Chile los datos entregados por la encuesta nacional de salud del año 2010 indican una prevalencia de 2,8% de EHC con diagnóstico médico formal en población general<sup>3</sup>. En el presente artículo se realiza un análisis con metodología de medicina basada en evidencia del estudio fase 3, randomizado placebo controlado, doble ciego multicéntrico que se indica en el título, en relación a una de las complicaciones más graves de la EHC.

## Contexto

La EHC corresponde a un síndrome con múltiples manifestaciones y complicaciones clínicas derivadas del deterioro de la función hepática e hipertensión portal, atribuible a múltiples etiologías. Una de las complicaciones más graves de este cuadro es el síndrome hepatorenal (*hepatorenal syndrome: HRS*), evento potencialmente reversible, definido como una insuficiencia renal funcional progresiva, debido al desbalance hemodinámico que se presenta en contexto de hipertensión portal, especialmente en etapas avanzadas. Esta complicación a su vez se categoriza en dos tipos, siendo el tipo 1 el motivo del presente estudio. En este síndrome específico, se produce una alteración gradual y rápida de la función renal, que tiene como consecuencia un pronóstico ominoso para el paciente (mortalidad de 80% en tres meses o en 2 a 4 semanas si no recibe tratamiento)<sup>4</sup>. En particular, el síndrome hepatorenal tipo 1 (*HRS-1*) es definido por un deterioro rápido de la función renal (en un período < 2 semanas, con niveles de creatinina sérica (SCr)  $\geq 2,5$  mg/dL), sin patología intrínsecamente renal, en un paciente con cirrosis y ascitis, en el que se han descartado otras causas de falla renal<sup>5,6</sup>.

En las últimas décadas se ha descrito que la terapia con ciertas drogas vasoconstrictoras mejora la función renal en estos pacientes<sup>7,8</sup>. Esto está relacionado con la fisiopatología de la EHC en etapas avanzadas, en que por aumento en la síntesis de mediadores vasodilatadores se produce el descenso de la resistencia vascular periférica además de un aumento notorio del flujo esplácnico, generándose ascitis y disminuyendo de manera importante el volumen circulante efectivo. Esto desencadena una respuesta contra-regulatoria por parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona

\* Estrictamente, cirrosis es un diagnóstico histopatológico, aunque es usado habitualmente en la práctica clínica.

**Correspondencia a:**  
 Dr. Claudio Andrés Lagos Cárcamo  
 Marcoleta 367,  
 Santiago, Chile.  
 Tel.: [+56 9] 814 66584  
 crlagos@uc.cl

y el simpático, resultando a nivel renal en una prominente vasoconstricción y consecuente disminución de la filtración glomerular (*glomerular filtration rate: GFR*)<sup>9</sup>. Por lo tanto, es pertinente sugerir una terapia con terlipresina, vasoconstrictor que actúa en los receptores V1 de vasopresina, con particular actividad en el territorio esplácnico<sup>10</sup>. Una revisión sistemática publicada el 2012 encontró que efectivamente el uso de terlipresina podría reducir la mortalidad y mejorar la función renal en pacientes con HRS-1, sin embargo, puede ser debatible si la evidencia es suficientemente fuerte para sostener el uso en la práctica clínica debido al alto sesgo de los estudios revisados. El presente estudio evalúa la eficacia de la terlipresina y albúmina en pacientes con HRS-1.

## Metodología

### Características generales

**Pacientes:** Se incluyó adultos  $\geq 18$  años con cirrosis, ascitis y HRS-1\*\*, definido por un aumento de la SCr  $\geq 2,5$  mg/dL dentro de 2 semanas, en ausencia de una mejora sostenida de la función renal ( $< 20\%$  de disminución de SCr) en al menos 48 h posterior a la suspensión de diuréticos y exposición a fluidos con albúmina. Los criterios de exclusión incluyeron SCr  $> 7$  mg/dL, hipotensión (presión arterial media -PAM-  $< 70$  mmHg) con evidencia de hipoperfusión, sepsis, infección no tratada, exposición reciente a octreotide, midodrina, vasopresina, dopamina u otro vasopresor, y evidencia de otra enfermedad renal intrínseca.

**Intervención:** Se administró terlipresina 1 mg o placebo vía endovenosa en bolo durante 2 min cada 6 h (total de terlipresina 4 mg/día), con administración concomitante de albúmina (20-40 g/día).

**Resultados:** El *outcome* primario corresponde a los pacientes con casos de reversión confirmada de HRS (*confirmed HRS reversal: CHRSR*), definida como 2 mediciones de SCr  $\leq 1,5$  mg/dL, obtenidas al menos con 40 h de diferencia durante el tratamiento, 24 h posterior a haber recibido la última dosis y sin otras intervenciones como terapia de reemplazo renal (*renal replacement therapy: RRT*) o trasplante hepático, situación que definía el cese del tratamiento. *Outcomes* secundarios incluyeron la incidencia de reversión simple de HRS (definida como al menos una medición de SCr  $\leq 1,5$  mg/dL durante el tratamiento), la sobrevida libre de trasplante y la sobrevida en general.

\*\* Basado en la definición de los criterios 2007 del International Club of Ascites acerca de función renal de rápido deterioro.

### Evaluación de la validez interna

**Diseño:** Estudio clínico fase 3, multicéntrico, randomizado y doble-ciego.

**Aleatorización:** Se realiza randomización 1:1 mediante sistema interactivo de reconocimiento de voz. Hay ocultamiento de la secuencia de randomización, sin embargo, los autores refieren aleatorizar acorde a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

**Grupos similares:** Sin variables sociodemográficas significativamente diferentes entre ambos grupos. No obstante, hubo más pacientes mujeres asignadas aleatoriamente en el grupo con terlipresina vs el grupo placebo ( $p = 0,04$ ), y más pacientes con paracentesis de gran volumen/*Large Volume Paracentesis* (LVP: Paracentesis  $\geq 4$  L dentro de los 14 días de enlistamiento) fueron asignados aleatoriamente en el grupo placebo vs el grupo de terlipresina (54,5% vs 37,1%,  $p = 0,01$ ).

**Ciego:** Pacientes y tratantes ciegos a la randomización, no así quienes aceptaron a los pacientes que cumplían con los criterios de la muestra.

**Seguimiento:** De un total de 97 randomizados a recibir terlipresina y 99 a recibir placebo, 100% se mantuvo en seguimiento hasta terminar el estudio en el grupo que recibió terlipresina y 95,9% en el grupo placebo.

**Escenario:** Se desarrolla el estudio en 50 centros de investigación estadounidenses y 2 canadienses.

**Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

**Tiempo de seguimiento:** Los pacientes fueron seguidos durante 90 días luego de terminado el tratamiento.

**Interrupción precozmente por beneficio:** Se continúa el tratamiento hasta el día 14 a menos que se presente CHRSR, definida como 2 muestras de SCr  $\leq 1,5$  mg/dL, separadas al menos por 40 h, sin mediar terapia de reemplazo renal (RRT) o trasplante hepático, o SCr en el límite o superior, al cuarto día de tratamiento.

## Resultados

Al realizar una regresión lineal de los datos en un análisis posterior a la obtención de la información estadística principal, se encontró una correlación alta entre el cambio en la SCr y la sobrevida ( $r^2 = 0,882$ ;  $p < 0,001$ ). Todos los pacientes con CHRSR o reversión simple de HRS tuvieron  $> 20\%$  de caída de creatinina sérica desde el inicio, sin embargo, más de la mitad (54,3%) de los pacientes con  $> 20\%$  de caída de creatinina sérica no alcanzó la CHRSR.

En la Tabla 1 se muestra el aumento global de la